NEUROLOGIE

Männlicher Schmerz, weiblicher Schmerz

Lange gingen Wissenschaftler davon aus, dass Schmerzempfindungen bei Männern und Frauen auf die gleiche Weise entstehen. Doch das ist ein Irrtum.

Amber Dance



© MELNICHUK_IRA / GETTY IMAGES / ISTOCK (AUSSCHNITT)

EXKLUSIVE ÜBERSETZUNG AUS nature

Eigentlich wollte Robert Sorge im Jahr 2009 Schmerzen bei Mäusen erforschen – doch am Ende war es sein eigener Schädel, der brummte. Der Wissenschaftler hatte an der McGill University in Montreal, Kanada, versucht, Tiere experimentell besonders berührungsempfindlich zu machen, um zu untersuchen, wie eine solche Hypersensitivität entsteht. Anschließend testete er, ob seine Anstrengungen geglückt waren, indem er die Pfoten von Mäusen mit feinen Härchen anstupste, welche die Nager im Normalfall gar nicht stören würden. Die männlichen Nager verhielten sich daraufhin so wie erwartet: Sie zogen ihre Extremitäten schon bei dem geringsten Kontakt zurück.

Anders sah es hingegen bei den Weibchen aus. »Es hat bei ihnen einfach nicht funktioniert«, erinnert sich Sorge, der inzwischen Verhaltensforscher an der University of Alabama in Birmingham ist. Später sollte er gemeinsam mit dem Schmerzexperten Jeffrey Mogil von der McGill University den Grund dafür herausfinden: Offenbar entsteht diese Art von Schmerzüberempfindlichkeit bei männlichen und weiblichen Mäusen auf unterschiedlichen Wegen, an denen auch verschiedene Typen von Immunzellen beteiligt sind.

Sorge und Mogil hätten diese Entdeckung niemals gemacht, wenn sie den gleichen Konventionen gefolgt wären wie die meisten anderen Schmerzforscher. Indem sie sowohl männliche als auch weibliche Tiere in ihre Studien miteinbezogen, schwammen sie gegen den Strom. Damals befürchteten viele ihrer Kollegen, die weiblichen Hormonzyklen würden die Interpretation der Ergebnisse erschweren. Andere arbeiteten ausschließlich mit männlichen Tieren, weil das nun mal so gang und gäbe war.

AUF EINEN BLICK
FRAUEN LEIDEN ANDERS

Zahlreiche Erkenntnisse aus der Schmerzforschung fußen auf Versuchen, für die Forscher ausschließlich männliche Labortiere nutzten.

Laut neueren Studien entstehen (chronische) Schmerzen bei männlichen und weiblichen Mäusen jedoch auf unterschiedlichen Wegen. Sogar verschiedene Arten von Immunzellen sind beteiligt.

Inzwischen mehren sich die Hinweise darauf, dass auch Männer und Frauen Schmerz unterschiedlich verarbeiten. Experten fordern deshalb eine geschlechtsspezifische Medizin.

Studien wie die von Sorge und Mogil haben ihnen mittlerweile die Augen geöffnet. Und auch in anderen Bereichen drängen Forscher zunehmend darauf, das Geschlecht als eine wichtige Variable in der biomedizinischen Forschung zu betrachten. Seit 2016 verpflichten sogar die US National Institutes of Health (NIH) Wissenschaftler, die sich um Fördergelder bewerben, dazu, die Geschlechterauswahl ihrer Versuchstiere zu begründen.

Das könnte zu neuen medizinischen Fortschritten führen – und die sind bitter nötig: Rund 20 Prozent aller Menschen weltweit leiden an chronischen Schmerzen, die meisten von ihnen sind Frauen. Bislang bieten Arzneimittelhersteller für alle Patienten die gleichen Schmerzmittel an. Doch wenn die Wurzeln der Pein sich unterscheiden, dann könnten manche Medikamente bei einigen Patienten besser wirken als bei anderen.

Schmerz entsteht, wenn neuronale Sensoren in Haut, Muskeln, Gelenken oder Organen einen potenziell schädlichen Sinneseindruck wie zum Beispiel Hitze registrieren. Sie senden die Information über periphere Nerven an das Rückenmark und aktivieren andere Neurone, die das Signal wiederum an den Hirnstamm und an die Großhirnrinde weitergeben, welche es schließlich als »autsch!« interpretiert. Doch Schmerzen sind verschieden, und diverse chemische Pfade wirken an ihrer Entstehung mit. Manche Schmerzarten entstehen als akute Reaktion auf etwas Heißes, Scharfes oder anderweitig Schädliches. Und dann gibt es lang anhaltende, chronische Schmerzen, die auch dann noch bleiben, wenn die ursprüngliche Verletzung längst verheilt ist.

Auf Schmerz gepolt

Chronische Schmerzen können sich in Form von Überempfindlichkeit im Hinblick auf Reize äußern, die üblicherweise gar nicht unangenehm sind, so wie es bei Sorges männlichen Mäusen der Fall war. 2009 ging er gemeinsam mit Mogil chronischen Schmerzen auf den Grund, die durch Entzündungsreaktionen ausgelöst werden. Um die Aufmerksamkeit der Mikroglia zu erregen, die als Immunzellen des zentralen Nervensystems fungieren, injizierten die Wissenschaftler den Nagern ein spezielles bakterielles Molekül in die Wirbelsäule. Das führte jedoch nur bei den männlichen Tieren zu einer Entzündung, die dann dafür sorgte, dass diese wiederum empfindlich auf den eingangs beschriebenen Haarstrichtest reagierten. Die Mikroglia der Weibchen blieben hingegen stumm.

Um besser zu verstehen, wie es zu diesem Phänomen kommt, wandten sich Sorge und Mogil einer Schmerzquelle zu, die alle Mäuse gleichermaßen betrifft: Sie verletzten den Ischiasnerv, der vom unteren Rücken in die Beine hinabläuft, was chronische Schmerzen verursachte, die sowohl männliche als auch weibliche Tiere besonders berührungsempfindlich machten. Doch selbst in diesem Fall stießen die Wissenschaftler auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Mikroglia schienen eine wichtige Rolle bei den Schmerzen der männlichen Mäuse zu spielen, nicht aber bei denen der weiblichen: Ganz gleich, auf welchem Weg die Forscher die Mikroglia ausschalteten, sie konnten damit lediglich die Schmerzempfindlichkeit der Männchen verringern.

Wenn sich die Wurzeln der Pein unterscheiden, könnten manche Medikamente bei einigen Patienten besser wirken als bei anderen

Dabei waren die Weibchen keineswegs immun gegen Pein. Die Nervenschädigung plagte sie genauso wie ihre männlichen Artgenossen – allerdings schienen bei ihnen statt Mikroglia andere Immunzellen, die T-Lymphozyten, für das chronische Leiden verantwortlich zu sein. Fügten Sorge und seine Kollegen weiblichen Mäusen ohne T-Zellen die gleiche Nervenverletzung zu, reagierten diese jedoch immer noch überempfindlich auf die feinen Haare: Nun schienen ebenfalls die Mikroglia die Schmerzantwort zu vermitteln. Indem die Wissenschaftler diese Zellen ebenfalls ausschalteten, konnten sie auch die Schmerzen der Weibchen lindern. Übertrugen die Forscher den Nagern wiederum neue T-Zellen, hörten die Tiere wieder damit auf, den Mikroglia-Schmerzpfad zu benutzen.

Wenn Tiere also offenbar dazu in der Lage sind, zwischen verschiedenen Schmerzpfaden hin und her zu wechseln, wie läuft dann das Umschalten ab? Lange Zeit führten Forscher die Geschlechterunterschiede in der Schmerzwahrnehmung auf das Hormon Östrogen zurück, das bei Frauen die Entwicklung der Gebärmutter, der Eierstöcke und der Brüste steuert sowie den Menstruationszyklus reguliert. Es kann Schmerzen verschlimmern oder dämpfen, abhängig von dem Ort, an dem es ausgeschüttet wird, und von seiner Konzentration. Testosteron, das Hormon, das unter anderem an der Entwicklung von Penis, Hoden und Prostata beteiligt ist, hat von Schmerzforschern deutlich weniger Aufmerksamkeit erhalten, obwohl Studien darauf hinweisen, dass es ebenfalls Schmerzen lindern kann, und sich manche Menschen mit chronischen Beschwerden sogar einer Testosteronbehandlung unterziehen.

Im Hinblick auf die Schmerzüberempfindlichkeit scheint es tatsächlich das Testosteron zu sein, das als Kontrollschalter für den Wechsel zwischen den Schmerzpfaden fungiert. 2011 und 2015 beobachtete Sorge kastrierte männliche Mäuse, die lediglich einen niedrigen Pegel des männlichen Sexualhormons aufwiesen. Die Nager zeigten nun ähnliche Reaktionen wie weibliche Tiere. Verabreichten die Forscher ihnen jedoch zusätzliches Testosteron, wurde ihre Schmerzempfindlichkeit wieder durch die Mikroglia gesteuert. Inzwischen mehren sich die Hinweise darauf, dass die Mikroglia – sowie deren Enzyme und Rezeptoren – nicht nur bei

männlichen Mäusen eine wichtige Rolle für die Schmerzverarbeitung spielen. Der Neurowissenschaftler Michael Salter, der mit Mogil zusammenarbeitet, entdeckte, dass auch bei männlichen Ratten, die infolge einer Nervenverletzung besonders schmerzempfindlich sind, mikrogliale Rezeptoren am Werk sind. Salter, der am Hospital for Sick Children in Toronto, Kanada, tätig ist, studiert das Phänomen nun auch bei Makaken, deren Schmerzverarbeitung der des Menschen stärker ähnelt.

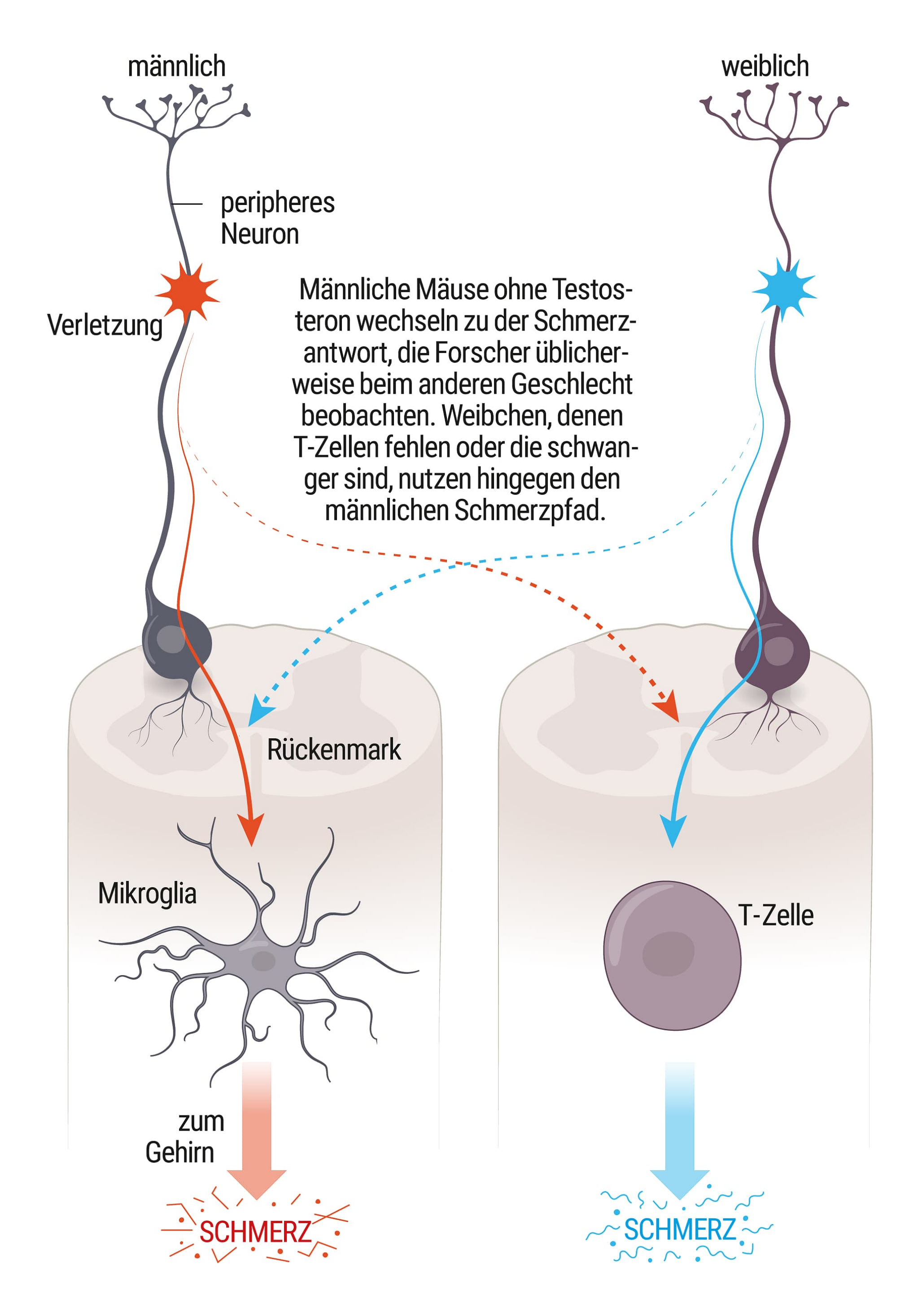
Die unterschiedlichen Schmerzpfade direkt am Menschen zu untersuchen, ist deutlich schwieriger. Ein Team um den Neuropharmakologen Ted Price von der University of Texas in Dallas hat dennoch Hinweise darauf gefunden, dass auch bei menschlichen Patienten Immunzellen in unterschiedlicher Art und Weise zur Entstehung von Schmerzen beitragen. Die vorläufigen Ergebnisse ihrer Arbeit veröffentlichten die Wissenschaftler im März 2019.

Von der Maus zum Menschen

Price und seine Kollegen untersuchten Nervengewebe von Krebspatienten, deren Tumoren in die Wirbelsäule eingedrungen waren. Im Gewebe von männlichen Patienten, die unter Schmerzen litten, stießen die Forscher auf Anzeichen einer Entzündung, die Immunzellen namens Makrophagen ausgelöst hatten, welche eine ähnliche Funktion wie die Mikroglia erfüllen. Bei Frauen mit Schmerzen schienen hingegen eher die Nervenzellen selbst eine entscheidende Rolle zu spielen sowie ein Peptid, welches das Nervenwachstum stimuliert. Zwischen der Schmerzverarbeitung bei Menschen und Mäusen scheint es also gewisse Parallelen zu geben, so Price.

Doch Immunzellen und Hormone können die Geschlechterunterschiede in der Schmerzverarbeitung nicht vollständig erklären. So fand die Biologin Sarah Linnstaedt vom University of North Carolina Medical Center in Chapel Hill Hinweise darauf, dass manche Frauen eine genetische Prädisposition für chronische Schmerzen zu besitzen scheinen. Gemeinsam mit ihrem Team stieß sie auf eine Reihe von RNA-Molekülen im Blut, die in einer höheren Konzentration bei Frauen vorkommen, die nach einem Autounfall chronische Nacken-, Schulter- oder Rückenschmerzen entwickeln. Viele dieser RNA-Moleküle werden von Genen auf dem X-Chromosom codiert, von dem Frauen in der Regel zwei Kopien besitzen. »Das wird uns eines Tages ermöglichen, neue

Therapeutika zu entwickeln, die entweder speziell bei Frauen zum Einsatz kommen oder bei ihnen in höheren Dosen genutzt werden können«, glaubt Linnstaedt.



Zwei Wege zur Pein | Verletzungen peripherer Nerven – die Gehirn und Rückenmark mit dem Rest des Körpers verbinden – können zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit führen. Bei männlichen Mäusen hängt diese Reaktion von Immunzellen im Rückenmark ab, den so genannten Mikroglia. Bei Frauen sind es die T-Zellen, welche die Schmerzantwort zu kontrollieren scheinen.

Auch andere denken bereits über geschlechtsspezifische Schmerztherapien nach. 2018 entdeckte Price mit seinem Team, dass ein Diabetesmedikament namens Metformin die Mikroglia-Population reduziert, welche die sensorischen Neurone im Rückenmark umgibt. Außerdem konnten die Forscher zeigen, dass das Medikament die Schmerzüberempfindlichkeit nach einem Nervenschaden bei männlichen Mäusen dämpft. »Bei den weiblichen Tieren hat es hingegen nichts bewirkt, es wurde sogar noch ein wenig schlimmer«, sagt Price. Und er hat auch eine Theorie, warum das so ist: Um ins Nervensystem vorzudringen, ist Metformin auf ein Protein angewiesen, dass männliche Zellen in größeren Mengen herstellen. Deshalb brachte es auch nichts, das Medikament den weiblichen Mäusen in höheren Dosen zu verabreichen.

Migränepatientinnen im Vorteil

Auch bei mindestens einem Schmerzmedikament, das sich derzeit auf dem Markt befindet, haben Wissenschaftler Grund zur Annahme, dass es je nach Geschlecht des Patienten ebenfalls unterschiedlich gut wirken könnte. Im Jahr 2018 ließ die U. S. Food and Drug Administration (FDA), die Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der USA, zur Migränebehandlung Antikörper gegen das Peptid CGRP zu, das an der Entstehung der Kopfschmerzen beteiligt ist. Von der Erkrankung sind rund dreimal so viele Frauen wie Männer betroffen.

In einer bislang noch unveröffentlichten Studie an Mäusen und Ratten trug ein Team um Price CGRP auf die dicke Membran auf, die das Gehirn umgibt. In weiblichen Tieren rief das Peptid eine Reaktion hervor, die einer Migräne ähnelte: Die Tiere verzogen das Gesicht und reagierten überempfindlich, wenn sie dort berührt wurden. Bei männlichen Nagern passierte hingegen nichts. Moderne Anti-CGRP-Medikamente könnten deshalb bei Frauen besser wirken als bei Männern – in klinischen Studien achtete man auf solche Effekte jedoch nicht.

> ## Gleicher Schmerz, höhere Dosis
>
> Eines der ältesten Schmerzmittel ist Morphin. Frauen müssen meist höhere Dosen einnehmen, damit das Medikament bei ihnen die gleiche Wirkung erzielt wie bei Männern, sagt Anne Murphy von der Georgia State University in Atlanta. Auch dafür sind Mikroglia verantwortlich, wie Murphys Team 2017 berichtete – allerdings solche im Gehirn und unter umgekehrten Vorzeichen. Der Wirkstoff dämpft Schmerzen, indem er die Nervenzellen im periaquäduktalen Grau,

> kurz PAG, blockiert. Er kann jedoch auch die Mikroglia aktivieren, was der schmerzlindernden Wirkung zuwiderläuft. Genau das passiert bei weiblichen Ratten, die in der PAG mehr aktive Mikroglia haben als männliche. Bestrahlten die Forscher die Pfoten der Tiere mit einem heißen Lichtstrahl, nachdem sie ihnen Morphin verabreicht hatten, zogen die Weibchen ihre Beine schneller zurück als die Männchen. Blockierten sie hingegen den Effekt von Morphin auf die Mikroglia, reagierten alle Tiere in ähnlicher Weise.

Das ist typisch für viele Arzneimittelstudien. Sie schließen zwar meistens Männer und Frauen gleichermaßen mit ein, doch oft ist die Probandenzahl nicht groß genug, um geschlechtsspezifische Unterschiede auszumachen. Es könnte sogar sein, dass Schmerzmedikamente, die in der Vergangenheit in klinischen Studien durchfielen, sich als Erfolg versprechend erwiesen hätten, wenn man sie bei Männern und Frauen separat getestet hätte, meint Price.

Sicherheit geht vor

Iain Chessel vom Pharmakonzern AstraZeneca würde gern ein Schmerzmittel entwickeln, das nur bei Menschen eines Geschlechts wirkt. Doch das Geschlecht der Probanden in klinischen Studien und Tierversuchen wird sowohl von der Praktikabilität als auch von moralischen Bedenken und staatlichen Vorschriften bestimmt. AstraZeneca verwendet für die meisten Untersuchungen im Bereich der präklinischen Schmerzforschung weibliche Nager, weil diese weniger aggressiv und leichter zu halten sind als Männchen. In den ersten klinischen Tests steht die Sicherheit der Teilnehmer im Vordergrund, weshalb Personen, die schwanger werden können, häufig ausgeschlossen werden. Die meisten Medikamente werden deshalb an Männern und an Frauen jenseits der Menopause getestet.

Und selbst wenn es Forschern irgendwann gelingen sollte, Arzneimittel zu entwickeln, die speziell auf männer- oder frauenspezifische Schmerzpfade zugeschnitten sind, reicht das womöglich nicht aus. Stattdessen könnte es von Vorteil sein, Medikamente noch stärker an den Patienten anzupassen und auch dessen Gene, Hormonlevel und anatomische Entwicklung zu berücksichtigen. Nur wenige Wissenschaftler haben sich bislang mit den Schmerzmechanismen bei solchen Menschen auseinandergesetzt, die sich nicht so einfach in die Kategorien Mann und Frau einordnen lassen. Italienische Forscher befragten für eine Untersuchung Transgender-Personen, die sich gerade einer Hormonbehandlung unterzogen. 11 von

47 Personen, die vom männlichen zum weiblichen Geschlecht wechselten, berichteten von Schmerzen, die nach dem Übergang auftraten. 6 von 26 Personen, die vom weiblichen zum männlichen Geschlecht wechselten, berichteten hingegen, dass etwaige Schmerzleiden nach der Einnahme von Testosteron nachließen.

Aus seinen Versuchen mit weiblichen und männlichen Mäusen schließt Mogil, dass der Hormonlevel bestimmt, welcher Schmerzpfad genutzt wird. Vermutlich entstehen demnach Schmerzen bei Menschen, deren Testosteronkonzentration über einem bestimmten Schwellenwert liegt, über den typisch männlichen Verarbeitungsweg, während Personen mit niedrigem Testosteronspiegel sich schmerztechnisch eher wie Frauen verhalten.

Schmerzreaktionen scheinen sich außerdem im Lauf des Lebens zu verändern – und zwar immer dann, wenn der Hormonpegel steigt oder sinkt. So nehmen Schmerzzustände bei Mädchen in der Pubertät stärker zu als bei Jungen. Wenn Menschen älter werden – und manche von ihnen in die Menopause kommen –, ändert sich der Hormonspiegel erneut, und die Geschlechtsunterschiede im Hinblick auf chronische Schmerzen beginnen wieder zu verschwinden. Auch eine Schwangerschaft verändert die Schmerzverarbeitung. 2017 fanden Mogil und seine Kollegen heraus, dass Mäuse in der Frühphase einer Schwangerschaft vom »weiblichen«, von den Mikroglia unabhängigen Schmerzpfad zu einer eher männlichen, auf Mikroglia basierenden Schmerzverarbeitung wechseln. Ist die Schwangerschaft erst einmal weit fortgeschritten, scheinen die Tiere überhaupt keine chronischen Schmerzen mehr zu verspüren.

Inzwischen interessieren sich immer mehr Wissenschaftler für solche Geschlechtsunterschiede. Auch Mogil stellt das fest: »Die Leute stoßen nun überall darauf. Ich glaube, dass wir bislang nicht einmal die halbe Wahrheit kennen.«

Dieser Artikel ist im Original unter dem Titel »Why the sexes don't feel pain the same way« bei »Nature« erschienen.

Amber Dance
Amber Dance arbeitet als Journalistin in Los Angeles,